

5. 25-OH コレステロールによる CTP：ホスホエタノールアミン・シチジリルトランスフェラーゼ (ET) の転写抑制における分子機構の解析

獨協医科大学 大学生化学

安戸博美, 堀端康博, 青山智英子, 佐藤元康, 杉本博之

【背景・目的】細胞膜を構成する主要な脂質はホスファチジルコリン (PC), ホスファチジルエタノールアミン (PE) およびコレステロールであり, 生体膜におけるそれら脂質の組成はほぼ一定に保たれている. しかし PE 合成を含めそれら組成がどのような制御を受けて恒常性を保つのか詳細は不明である. 我々は PE 合成の律速酵素 CTP：ホスホエタノールアミン・シチジリルトランスフェラーゼ (ET) に注目し, ET がどのような転写制御を受けているのか, またコレステロール合成の制御機構とどのように関連しているかを解明することを目的に研究を進めてきた. これまでの研究から, 血清中に存在し ET や HMG-CoA レダクターゼ (コレステロール合成の律速酵素) の転写を抑制する因子は LDL や, LDL に含まれる 25-OH コレステロール (25-OHC) である事を明らかにした (1). 今回, ET プロモーターのどの領域が 25-OHC による抑制性転写制御に関与しているかの同定, そして関係する転写因子の遺伝子クローニングを試みた.

【方法・結果】ET プロモーターとルシフェラーゼとの融合レポータープラスミドを NIH3T3 細胞に導入し, 25-OHC の添加によるルシフェラーゼ活性の低下により 25-OHC に応答する領域の同定を行った. 同定された領域を含むプローブ (-54/-25) を用いてゲルシフトアッセイを行い, 同部位に変異を加えたプローブにより, 転写因子が結合する領域を確定した. 同時に, -53/-32 の領域を bait として Yeast one hybrid 法 (Y1H) を行い, 結合する転写因子の遺伝子クローニングを行った. その結果, 抑制性転写因子 Yin Yang1 (YY1) を得ることができた. YY1 を siRNA によりノックダウンし, ET の mRNA 量への影響を定量 PCR で調べた.

【考察・結論】ET のプロモーター領域 -45/-40 に結合する YY1 が 25-OHC に応答し ET の抑制性転写調節に重要な役割を担っていることが明らかになった. さらに, YY1 は近傍の CCAAT に結合する転写因子と競合する事が推測された.

文献

1) Ando et al BBA, 1801, p487-495, 2010.

6. 全身性強皮症 (SSc) に合併した胃食道逆流症 (GERD) の内視鏡検査所見—その重症度と皮膚科的所見の相関および薬物療法前後の効果判定—

獨協医科大学 ¹⁾ 皮膚科学 ²⁾ 医療情報センター
小関邦彦¹⁾, 濱崎洋一郎¹⁾, 林周次郎¹⁾,
北村洋平¹⁾, 嶋岡弥生¹⁾, 簀持 淳¹⁾,
中村哲也²⁾

全身性強皮症 (Systemic sclerosis: SSc) に合併した胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) は, きわめて難治性であり, 患者の QOL を障害する大きな合併症である. これに対する制酸薬による治療効果判定の報告は散見されるが, 胸やけを中心とする自覚症状を比較するものが多く, これまでに内視鏡的に評価を行い検討した報告はない. 今回我々は SSc 患者の GERD の重症度と皮膚科的所見の相関を検討し, また薬物療法前後における内視鏡所見および GERD の症状アンケート (F-scale) による治療効果判定を行った.

SSc 患者はアメリカリウマチ協会の分類予備基準を満たし, 初回内視鏡検査前に制酸薬を投与されていない 10 例である. 薬物療法前後に同一の内視鏡医が内視鏡検査を行い, 薬物療法前および治療開始 3 カ月より 24 カ月以内に治療後の判定を行った. また, 検査前後に F-scale を施行した.

薬物療法前には, 10 例中 5 例 (50%) に粘膜傷害を認め (改変ロサンゼルス分類で Grade A 以上), 残り 5 例は色調変化型 (Grade M) であった. Sjögren 症候群, 坑セントロメア抗体の有無, TSS (modified Rodnan total skin thickness score) と内視鏡的重症度との相関は認められなかった. 薬物療法後 F-scale による症状アンケートでは 10 例中 3 例に症状の増悪を認めたが, 胸やけ症状だけに限れば 2 例で著明な改善を認めた. 内視鏡所見では 10 例中 4 例は著明に改善したが, 6 例は不変で, 完全に正常化した症例はなかった.

SSc に合併した GERD は薬物療法を行っても難治性であることが示唆された. また, 内視鏡所見と F-scale が一致しない症例もみられたことより薬物療法前後における治療効果判定を行う際には, 内視鏡検査による評価が望ましいと考えられた.